

09/831901

531 Rec'd PCT/ 25 MAY 2001

P21010.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :K. TAKADA

Appl No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

I.A. Filed : November 26, 1999

PCT/JP99/06602

For :AN ORAL FORMULATION FOR GASTROINTESTINAL DRUG DELIVERY

**CLAIM OF PRIORITY**

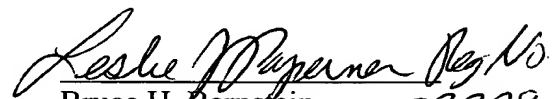
Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application Nos. 353966/1998, filed November 27, 1998 and 266433/1999, filed September 21, 1999. The International Bureau already should have sent certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
K. TAKADA

  
Bruce H. Bernstein  
Reg. No. 29,027 33,329

May 24, 2001  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1941 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191

202186 VPO

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

26.11.99  
4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

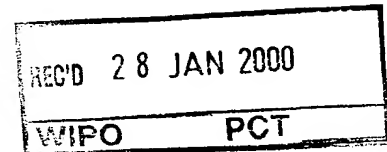
1998年11月27日

出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第353966号

出 願 人  
Applicant (s):

▲高▼田 ▲寛▼治



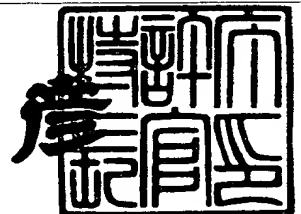
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 1月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3091583

【書類名】 特許願

【整理番号】 DP-3070

【提出日】 平成10年11月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 消化管粘膜貼付経口薬物送達システム製剤

【請求項の数】 6

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

    【氏名】 高田 寛治

【特許出願人】

    【郵便番号】 999-99

    【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

    【氏名又は名称】 高田 寛治

【代理人】

    【識別番号】 100060368

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 消化管粘膜貼付経口薬物送達システム製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物担持層と、この薬物担持層をサンドイッチ状に挟む、製剤の付着部位を消化管の選択した部位に制御する付着部位制御層および薬物保護層を有し、前記薬物担持層を前記付着部位制御層が消化管内の選択した部位で溶解する時前記薬物担持層を消化管粘膜へ貼り付けるための粘着剤を含む膜もしくはマトリックスを有することを特徴とする消化管粘膜貼付経口薬物送達システム製剤。

【請求項 2】

前記薬物担持層は、薬物で含浸した多孔質シート状基材、または薬物を含有するゲルもしくはワックスのシートもしくはフィルムである請求項 1 の製剤。

【請求項 3】

前記薬物担持層は、加水分解酵素阻害剤、P-gp阻害剤または吸収促進剤より選ばれた薬物のバイオアベイラビリティを高める成分をさらに含んでいる請求項 2 の製剤。

【請求項 4】

前記付着部位制御層は、腸溶性ポリマーのフィルムである請求項 1 の製剤。

【請求項 5】

前記薬物保護層は、薬物担持層への消化液およびそれに含まれる消化酵素の透過を実質上阻止する、水不溶性製剤用ポリマーまたはワックス類のフィルムもしくは壁である請求項 1 の製剤。

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 のいずれかの製剤をカプセルに充填してなる経口カプセル製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経口投与後、消化管からの吸収が低いために循環血液中に到達する

量の少ない、いわゆる低バイオアベイラビリティ薬物のバイオアベイラビリティを改善するための製剤技術に関する。

【0002】

【本発明の背景および課題】

経口投与後、薬物の低いバイオアベイラビリティしか得られない理由としては次の要因が考えられている。(1) 通常の錠剤やカプセル剤などの経口製剤の場合、経口投与後、消化管管腔側の薬物濃度と血流との間の濃度勾配は経口製剤から薬物が放出された直後は高いが、製剤が消化管を下って移動していくために急速に濃度勾配が低下し、薬物吸収にとっては不利な条件が成立してしまう。(2) フロセミドなどの薬物は消化管からの吸収部位が小腸上部に限定されており(いわゆる window-effect)、通常の製剤では吸収部位を通過した後には十分なバイオアベイラビリティが得られ難い。(3) 消化管に分泌された消化酵素などにより蛋白やペプチド性薬物は著しい加水分解を受けるため、そのバイオアベイラビリティはせいぜい数%である。(4) HIV protease inhibitorであるリトナビル、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビルなどは消化管から吸収された後、腸管上皮細胞膜上に発現されているP-gpなどの排出蛋白により能動的に排出される。

【0003】

【従来の技術】

window-effect により低いバイオアベイラビリティを示す薬物のバイオアベイラビリティ改善技術としては秋山らの粘膜付着性顆粒製剤 (Pharmaceutical Research, vol. 12, pp. 397-405, 1995)が開発されている。

【0004】

蛋白およびペプチド経口投与後の従来のバイオアベイラビリティ改善技術としては、胃および小腸における加水分解を防止することを主眼として、Saffran 博士らによる大腸溶解性アゾポリマーコートインスリン錠剤、Cortex社によるエマルジョン化製剤、高田の第一世代経口製剤化技術、高田の大腸デリバリー化技術、リポソーム化製剤、ゲル形成ポリマー技術、など(高田、Pharm. Tech. Japan, 1988, pp. 1299-1307. 高田、Pharm. Tech. Japan, 1991, pp. 512-521、高

田、Pharm. Tech. Japan, 1995, pp. 1335-1344、胡ら、日本臨床、1998, 595-600.) が開発されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

粘膜付着性顆粒製剤は消化管粘膜付着後、消化管管腔内に存在する消化酵素の攻撃から薬物分子を守ることにはできない。また、上記のペプチド・蛋白経口製剤化技術によっても小腸管腔内に存在する消化酵素による蛋白やペプチドへの攻撃を完全に防止することは困難である。本発明の課題は、経口投与後、消化管粘膜に付着し、消化管管腔内に存在する消化酵素の透過を阻止する水不溶性のポリマーを用いて貼付剤を調製することにより、小腸管腔内の消化酵素の攻撃から貼付剤中の薬物分子を守り、粘膜に付着することにより長時間にわたり濃度勾配を維持することによりバイオアベイラビリティの改善を可能とする経口貼付薬物送達システム (DDS) 製剤を提供することである。

【0006】

本発明より、薬物担持層（以下「中間層」という。）と、この中間層をサンドイッチ状に挟む、付着部位制御層（以下「表層」という。）および薬物保護層（以下「基底層」という。）を有する経口DDS 製剤によって上記課題が解決される。

【0007】

中間層は薬物を含み、かつ表層を除く本発明の製剤の残部が消化管の選択した付着部位へ貼り付くことを許容する粘着剤を含んでいる。表層は前記付着部位において溶解し、前記残部が消化管粘膜へ付着する部位を制御し、基底層は製剤服用後付着部位へ到達するまでに消化液が中間層へ到達し、薬物が中間層から消化液へ拡散するのを防止すると同時に、付着後も消化液およびそれに含まれる消化酵素が中間層へ透過するのを防止する役目を果たす。このようにして消化酵素による攻撃から薬物分子を保護し、かつ長時間にわたり濃度勾配を維持することにより、経口投与による薬物のバイオアベイラビリティを改善することが可能になる。

【0008】

## 【詳細な議論】

本発明の経口貼付DDS 製剤は基本的には3層構造を持つ。基底層は薬物や消化酵素の透過を阻止するための水不溶性ポリマーもしくはワックス類の単独もしくはこれらの混和物でできたフィルムもしくは壁である。中間層は薬物を保持するための固定層、フィルム層、ワックス層もしくはゲル層である。表層は薬物の早期のバースト放出を抑制するとともに消化管の所定の部位に貼付させるためのpH依存性腸溶性ポリマーである例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55)、メタアクリル酸コポリマー(Eudragit L)、メタアクリル酸コポリマー-LD(Eudragit LD)、メタアクリル酸コポリマー-S(Eudragit S)などからなるフィルムである。

## 【0009】

基底層は例えばエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー(Eudragit RS)、酢酸セルロース、キチン、キトサンなどの水不溶性製剤用ポリマーもしくはステアリン酸、ステアリルアルコール、サラシミツロウ、カカオ脂、ハードファット、精製セラック、ステアリン酸ポリオキシシル40、セタノール、ポリオキシエチル라우リルエーテルなどのワックス類を用いて調製した厚さ約50-100ミクロンのフィルムもしくは壁とする。フィルムの場合には、ポリマーをエタノールなどの有機溶媒に溶解してテフロン製枠にキャストし、溶媒を蒸発除去することにより調製する。例えば、エチルセルロース 550mg、クエン酸トリエチル 150 $\mu$ l を塩化メチレン：メタノール(4：1)の混液 5mlにて溶解し、テフロン板上にキャストして調製する。

## 【0010】

中間層として支持体を用いる場合には、薬物で含浸した多孔質基材、例えばポリエステル繊維、薄布、ティッシュペーパーあるいは合成セルロース系ポリマーや腸溶性ポリマーで作成した人工紙またはフィルムなどを用いる。基底層との接着には基底層フィルムに粘着剤を塗って中間層を貼ることによりつくる。粘着剤としては、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂、アクリル酸メチル・アクリル酸-2-



エチルヘキシル共重合樹脂、アラビヤゴム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリイソプレン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウムなどのポリマーやゴム類に可塑剤を配合して水で練ることにより調製する。例えば、HIVISWAKO 103 の0.8g、PEG 400 の 250 $\mu$ l および精製水 2 mlを混練することにより調製する。

【0011】

中間層としてゲル層を用いる場合には、ゲル形成ポリマー、例えばカルボキシビニルポリマーの濃厚液に薬物水溶液、薬物粉末、薬物の固体分散体、マイクロもしくはナノカプセル化薬物を混ぜて調製する。ゲル層の代わりに、親水性ワックス例えばポリエチレングリコール 400 (PEG 400)に薬物及び粘着剤例えばHIVISWAKO 300 を加えた親水性ワックスの層を用いてもよい。薬物のナノ、マイクロカプセル化を施す場合には、腸溶性ポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55) をナノ、マイクロカプセル壁材とすることにより、消化管壁付着後、速やかな薬物放出性が得られる。

【0012】

表層は主として消化管内における貼付（付着）部位を指定するために、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HP-55）、メタアクリル酸コポリマー-L(Eudragit L)、メタアクリル酸コポリマー-LD (Eudragit LD) 、メタアクリル酸コポリマー-S (Eudragit S) などの腸溶性ポリマーにて調製した厚さ約30-50ミクロンのフィルムを用いる。例えば、HP-55(信越化学社製) の225mg,クエン酸トリエチルの25 $\mu$ l に塩化メチレン：メタノール=4：1 混液の 5mlを加えて溶解し、テフロン板上にキャストして作成したフィルムである。また、一例として、Eudragit S100 もしくはEudragit L100 の 225mgにクエン酸トリエチル150 $\mu$ l を加え、塩化メチレン：メタノール=1：1 混液の 5mlを加えて溶解し、

---

テフロン板上にキャストして作成したフィルムも使用可能である。

【0013】

基底層と表層にはさまれた中間層からの横方向への薬物などの漏出を防止するために、ステアリン酸微粉末など水不溶性物質をまぶすことにより封をする。

【0014】

本フィルム貼付剤のサイズとしてはゼラチンカプセルや腸溶性ポリマーで作成した腸溶性カプセルに入る大きさであれば限定しない。例えば、3mm × 3mmの正方形や、直径 5mmの丸形などはその一例である。カプセル内に重ねて入れる場合のフィルム同志の癒着や接着を防止するために、ケイ酸マグネシウム粉末をふりかけて滑沢処理を施すことが望ましい。

## 【0015】

基底層、水不溶性ポリマーもしくはワックス類で調製したミニカプセルもしくはマイクロカプセルを半分に切断することによって本経口貼付 DDS製剤を調製することができる。エチルセルロースやEudragit RS 100 などの水不溶性ポリマーを用いてミニカプセルもしくはマイクロカプセルを常法により調製する。できたカプセルを中央で2片に切断し、さらに内側を切削して“おわん”状の空の半ミニカプセルもしくは半マイクロカプセルとすることにより基底層を調製する。中間層としては薬物とゲル形成ポリマーを混和して半ミニカプセルもしくは半マイクロカプセル内に充填する。表層としては、腸溶性ポリマーで作ったフィルムをゲル形成ポリマー糊で“おわん”の蓋をするように接着する。

## 【0016】

中間層にポリオキシエチレン硬化ひまし油誘導体、カプリン酸、ウルソデオキシコール酸などの吸収促進剤を配合することにより、薬物のバイオアベイラビリティをより高めることができる。

## 【0017】

中間層にアプロチニンなどの加水分解阻害剤を配合することにより、ペプチド・蛋白性薬物の加水分解をより効率良く抑制し、バイオアベイラビリティをより高めることができる。

## 【0018】

中間層に P-gp などの排出に関与するトランスポーターの阻害剤であるペラミル、シクロスポリンなどを配合することにより、薬物のバイオアベイラビリティをより高めることができる。

## 【0019】

本発明の限定を意図しない以下の実施例によりさらに詳しく説明される。

【0020】

実施例 1

基底層のECフィルム (16cm×1.6cm) に HIVISWAKO 103 糊を塗る。同じサイズのティッシュペーパーに薬液をしみこまず。薬液としては、1.25mg/ml の G-CSF 溶液の 100  $\mu$ l、HCO-60 (polyoxyethylated caster oil derivative) の 100mg と クエン酸の 200mg を水 200  $\mu$ l に溶解して調製する。乾燥後、前記 EC フィルムに張り付けて中間層とする。HP-55 製の表層フィルムに HIVISWAKO 103 糊をぬり、中間層にはりつける。3mm 四方に切断し、ケイ酸マグネシウム粉末中にて切断面のコートをした後、HP-55 製のカプセルに充填する。空隙部分に乳糖を充填することにより経口貼付 DDS 製剤を得る。

【0021】

実施例 2

実施例 1 と同様に経口貼付 DDS 製剤をつくる。ただし中間層を作成するときにウルソデオキシコール酸の 100mg, aprotinin (加水分解酵素の阻害剤) の 2000 単位を添加する。

【0022】

実施例 3

ゲル性の中間層を先ず作成する。インジナビル 100mg を水 0.8ml と polyethylene glycol 400 の 100  $\mu$ l で混和した後、HIVISWAKO 103 の 300mg を加え練って糊状とする。実施例 1 と同じサイズの EC フィルム (基底層) にインジナビル含有糊をぬりつける。表層フィルムとして HP-55 フィルムをはりつける。その後は実施例 1 と同様のケイ酸マグネシウム処理を行い、サイズ 0 号の HP-55 製腸溶性カプセルの 2 カプセルに適量の乳糖とともに入れる。

【0023】

実施例 4

実施例 3 と同様にインジナビルの経口貼付 DDS 製剤をつくる。ただし中間層を作成するときに P-gp トランスポーターの阻害剤であるシクロスポリンの 200mg を添加する。

【0024】

## in vivo におけるバイオアベイラビリティ評価

## 方法

上述の方法により調製した経口貼付 DDS製剤をビーグル犬に経口投与を行い、投与後、経時的に循環血液を採取し、G-CSF 剤の場合には薬効の指標となる循環血液中の白血球数の動態を測定する。インジナビルの場合には循環血漿中のインジナビル濃度をHPLC法により測定する。投与量はG-CSF 製剤の実験においては、125  $\mu\text{g}/\text{dog}$ 、インジナビル製剤の場合には、100mg/dog とした。用いたビーグル犬は体重10-11kgの雄成犬を絶食条件下にて用いた。

## 【0025】

G-CSF 製剤の薬効薬理試験の結果を下の表に示す。

	投与後の測定時間における血液中白血球数				
	投与前	6hr	12hr	24hr	48hr
G-CSF 液剤	100	105	103	97	106
実施例1の					
G-CSF 製剤	100	111	132	130	108
実施例2の					
G-CSF 製剤	100	120	141	139	109

G-CSF 液剤は市販のG-CSF 注射剤を HP-55にて調製した腸溶性カプセルに充填した製剤。

投与前におけるビーグルの循環血液中白血球数を基本(100%)として、それ以降の白血球数の推移を相対的な値としてあらわす。

## 【0026】

インジナビル製剤を投与した際の実験結果を下に示す。

経口投与後の循環血漿中インジナビル濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr
錠剤	0	0	0	0	0	0
実施例 1 の製剤	0	0.33	0.21	0.17	0.13	0.08
実施例 2 の製剤	0	0.58	0.35	0.27	0.19	0.11

## 【0027】

## 【発明の効果】

遺伝子組み換え技術により強力な生理活性を有する各種の蛋白やペプチドが大量に生産できるようになった。しかし、それらの製品は注射剤に用途が限られている。患者の QOL(quality of life) を考えると、服用しやすい剤形である経口剤が望まれる。しかし、蛋白やペプチドを経口投与すると、胃および小腸において胃酸、ペプシン、膵臓由来の蛋白分解酵素により消化管腔内における加水分解を受ける。基底層に水不溶性のポリマーもしくはワックスを用いることにより、消化管内において貼付（付着）後、消化管腔側からの消化酵素による攻撃を阻止する。また粘着剤であるポリアクリル酸系ポリマーは加水分解酵素に対して阻害作用を持つことが知られているので消化管粘膜に付着して存在する加水分解酵素による加水分解に対しても阻害作用を発揮することができる。さらに各種の消化酵素阻害剤を配合することにより、その効果をより強くかつ長く維持することができる。

## 【0028】

また、吸収された後、消化管内へ再び排出される薬物のバイオアベイラビリティを改善できる。シクロスポリンや抗エイズ薬のプロテアーゼ阻害剤であるサキナビルは消化管から吸収された後、消化管上皮細胞中に発現している P-gp により消化管内へ再び排出されるために、バイオアベイラビリティが低いといわれている。P-gp の阻害剤を通常の製剤で配合しても製剤が消化管を下って移動して

いくため、薬物の吸収された部位で効率よく阻害をかけることができない。経口貼付 DDS製剤に P-gp の阻害剤を配合すれば、付着した部位に排出トランスポータの阻害剤が長時間滞留でき、バイオアベイラビリティの改善が可能となる。

【0029】

抗原を経口的に投与しても吸収が不十分であるため、十分に感作させることが困難なのが現状である。本発明を用いれば抗原を効率良く吸収させ、感作の効率を改善することができる経口ワクチンを開発することも可能になる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 低バイオアベイラビリティ薬物、window-effect によりバイオアベイラビリティの低い薬物、消化酵素による分解を著しく受けるためにバイオアベイラビリティの低い薬物などのバイオアベイラビリティを改善した消化管粘膜貼付経口 DDS製剤を提供する。

【解決手段】 三層構造から成る経口貼付 DDS製剤に薬物を入れる。薬物保護層は消化酵素の透過を阻止する水不溶性ポリマーやワックス類で調製したフィルムもしくは壁から成る。薬物担持層は薬物を含有する。薬物は、粉末、固体分散体、マイクロもしくはナノカプセル、フィルム状などいずれの形状としても配合できる。付着部位制御層は消化管内での貼付（付着）部位に選択性をもたせるために腸溶性ポリマーで調製したフィルムから成る。各相の接合には粘着性ポリマー糊などを用いる。最終的な形態としては、フィルム剤、切断ミニカプセル、切断マイクロカプセルを入れたカプセル剤とする。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成10年 特許願 第353966号
受付番号	49838700241
書類名	特許願
担当官	林 政子 6177
作成日	平成11年 2月19日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	592176169
【住所又は居所】	京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町61 8-2

【氏名又は名称】	▲高▼田 ▲寛▼治
----------	-----------

【代理人】 申請人

【識別番号】	100060368
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1-13 弘栄 ビル5階
【氏名又は名称】	赤岡 迪夫



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592176169]

1. 変更年月日

1992年 8月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618-2

氏 名

▲高▼田 ▲寛▼治

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**